



TITLE:

Mitochondrial function provides instructive signals for activation-induced B cell fates(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Jang, Kyoung-Jin

CITATION:

Jang, Kyoung-Jin. Mitochondrial function provides instructive signals for activation-induced B cell fates. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18899>

RIGHT:

許諾条件により本文は2015/06/01に公開

京都大学	博士（医 学）	氏 名	蒋 景眞
論文題目	Mitochondrial function provides instructive signals for activation-induced B cell fates （ミトコンドリアによる活性化 B 細胞運命決定機構の解析）		
論文内容の要旨）			
<p>B 細胞活性化に伴い、B 細胞はクラススイッチ組換え（抗体重鎖の定常部領域を変化させる DNA 組換え）や、抗体産生細胞（形質細胞）への分化が誘導される。試験管内における、これらの細胞への分化誘導は相互排他的な確率的な現象であることが知られている。ミトコンドリア機能と、これらの細胞への分化の関連性を調べた。その結果、クラススイッチする細胞では、ミトコンドリアの量が多く、形質細胞に分化する細胞では少ないことが明らかになった。</p> <p>また、クラススイッチする細胞ではヘム合成が抑制され、形質細胞に分化する細胞ではヘム合成が亢進していることも明らかになった。これらの現象は、ミトコンドリア量の多い細胞において、ミトコンドリアにおける活性酸素種の産生が亢進し、ヘム合成が抑制された結果を反映している。ヘムの減少は、クラススイッチする細胞において Bach2 の機能を維持するために必要である。一方、ヘムは形質細胞に分化する細胞での Bach2 機能を抑制するシグナルとして機能している。このように、ミトコンドリアは活性化 B 細胞においてヘム合成能を間接的に制御することによって、確率的な分化決定のシグナル制御因子として機能している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
活性化 B 細胞は、『クラススイッチ』と『形質細胞』という、二つの方向に運命づけられるが、その分化方向の決定は確率的である事が知られている。本学位申請者は、活性化 B 細胞の運命決定における細胞内代謝調節の実態を明らかにした。本研究において、活性化 B 細胞がクラススイッチするのか、形質細胞に分化するのかは、ミトコンドリア機能によって制御される事が明らかになった。ミトコンドリア機能の高い細胞では、活性酸素種が増えることによって細胞内でのヘムの合成が抑制された結果、ヘムによって活性が抑制される転写因子 Bach2 の機能が維持され、クラススイッチが誘導される。それに対して、ミトコンドリア機能の低い細胞では、活性酸素種産生が少なくなった結果、ヘム合成が亢進し Bach2 機能が抑制され、Blimp1 の転写が亢進し、形質細胞分化が誘導される。これらのことは、細胞の分化方向の決定には、ミトコンドリア機能、細胞内活性酸素種、ヘム合成能に依存する側面がある事を示している。
以上の研究は、活性化 B 細胞分化決定機構の解明に貢献し、さらに、リンパ球に限らず、様々な細胞の分化過程を理解する上で基盤となる概念を提供する事によって、細胞生物学に寄与するところが多い。
したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 2 7 年 2 月 1 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降